

Décision n°2023.0186/DC/SEM du 11 mai 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'accès précoce de la spécialité BRUKINSA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 11 mai 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité BRUKINSA ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire BEIGENE France pour la spécialité BRUKINSA, reçue le 20 janvier 2023 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée le demandeur ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées le 30 janvier et le 1^{er} février 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 30 janvier et 16 février 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 17 février 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 26 avril 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament BRUKINSA (zanubrutinib), dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) en rechute et/ou réfractaire, après un traitement par immunochimiothérapie ou après un traitement par iBCL-2, éligibles à un inhibiteur de la BTK et ne pouvant pas bénéficier d'un traitement par vénétoclax »,

ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire BEIGENE France a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste mentionnée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste mentionnée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Néanmoins, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où l'incidence de la LLC a été estimée à 4 674 cas en France en 2018 (un peu plus de 1 % de l'ensemble des cancers et 30 % de l'ensemble des leucémies), que cette pathologie se caractérise par des phases de rechutes et de rémission nécessitant plusieurs lignes de traitement, et que la maladie a un impact majeur sur la vie sociale, familiale et professionnelle ;
- Il existe un traitement approprié, puisque l'acalabrutinib, qui est également un inhibiteur du BTK, est actuellement recommandé, accessible et pris en charge par la solidarité nationale chez les patients atteints d'une LLC après un traitement antérieur et qu'il n'est pas possible de privilégier l'usage du zanubrutinib par rapport à l'acalabrutinib en l'absence de donnée comparative ;
- La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe un traitement approprié ;

- Ce médicament n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents). En effet, si le besoin médical est partiellement couvert et que le médicament dispose d'un plan de développement adapté, BRUKINSA ne constitue pas une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients, dans la mesure où un autre inhibiteur du BTK (l'acalabrutinib) est disponible, qu'il n'est pas possible de privilégier l'usage du zanubrutinib par rapport à l'acalabrutinib en l'absence de donnée comparative et que les résultats cliniques apportés ne permettent pas d'étayer une présomption de bénéfice pour les patients ne pouvant pas bénéficier d'un traitement par vénétoclax.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère par conséquent que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis.

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée est donc refusée.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 11 mai 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

zanubrutinib

BRUKINSA, 80 mg

gélules

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 26 avril 2023

- Leucémie lymphoïde chronique
- Adulte

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

« Traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) en rechute et/ou réfractaire, après un traitement par immunochimiothérapie ou après un traitement par iBCL-2, éligibles à un inhibiteur de la BTK et ne pouvant pas bénéficier d'un traitement par vénétoclax »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où l'incidence de la LLC a été estimée à 4 674 cas en France en 2018 (un peu plus de 1 % de l'ensemble des cancers et 30 % de l'ensemble des leucémies), que cette pathologie se caractérise par des phases de rechutes et de rémission nécessitant plusieurs lignes de traitement, et que la maladie a un impact majeur sur la vie sociale, familiale et professionnelle. Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où : – La spécialité CALQUENCE (acalabrutinib), qui est également un inhibiteur du BTK, est actuellement disponible, indiqué et recommandé chez des patients atteints d'une LLC après un traitement antérieur ; – Il n'est pas possible de privilégier l'usage de BRUKINSA (zanubrutinib) par rapport à CALQUENCE (acalabrutinib) en l'absence de donnée comparative ; La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe un traitement approprié à savoir CALQUENCE (acalabrutinib). BRUKINSA (zanubrutinib) n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents). En effet, si le besoin médical est partiellement couvert et que le médicament dispose d'un plan de développement adapté, BRUKINSA (zanubrutinib) ne constitue pas une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients, dans la mesure où un autre inhibiteur de BTK (CALQUENCE - acalabrutinib) est disponible, qu'il n'est pas possible de privilégier l'usage du zanubrutinib par rapport à l'acalabrutinib en l'absence de donnée comparative et que les résultats cliniques apportés ne permettent pas d'étayer une présomption de bénéfice pour les patients ne pouvant pas bénéficier d'un traitement par vénétoclax.
--	---

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	5
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2	Prise en charge actuelle	6
2.2.1	LLC non précédemment traitée	6
2.2.2	LLC à partir de la 2 ^{ème} ligne de traitement	7
3.	Synthèse des données	9
3.1	Données disponibles	9
3.2	Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1	Etude ALPINE : LLC en rechute/réfractaire	9
3.3	Profil de tolérance	17
3.3.1	Profil de tolérance général du zanubrutinib	17
3.3.2	Incidence des fibrillations / flutters auriculaires	19
3.4	Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	20
3.5	Programme d'études	20
4.	Discussion	20
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	21
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	22
5.2	Absence de traitement approprié	22
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	22
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	22
5.5	Recommandations	22

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentation concernée*	zanubrutinib (code ATC : L01EL03) BRUKINSA 80 mg, gélules – B/1 flacon de 120 gélules (CIP : 34009 302 423 9 1)
Laboratoire	BeiGene France Sarl
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) » Périmètre de l'indication concerné par la demande : « Traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) en rechute et/ou réfractaire, après un traitement par immunochimiothérapie ou après un traitement par iBCL-2, éligibles à un inhibiteur de la BTK et ne pouvant pas bénéficier d'un traitement par vénétoclax »
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22/11/2021 Date des rectificatifs et teneur : – 28/10/2022 : extension d'indication dans le lymphome de la zone marginale – 15/11/2022 : extension d'indication dans la leucémie lymphoïde chronique PGR
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Posologie dans l'indication évaluée	« La dose quotidienne totale recommandée de zanubrutinib est de 320 mg. La dose quotidienne peut être prise une fois par jour (quatre gélules de 80 mg) ou divisée en deux prises de 160 mg deux fois par jour (deux gélules de 80 mg). Le traitement par Brukinsa doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable » Pour plus de précision, se référer au RCP
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), cette dernière étant une molécule de signalisation du récepteur d'antigène des lymphocytes B (BCR).
Mécanisme d'action	Dans les lymphocytes B, la signalisation de la BTK entraîne l'activation des voies nécessaires à la prolifération, la circulation, la chimiotaxie et l'adhérence des lymphocytes B.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Pour l'Europe : la prise en charge est en cours d'évaluation Pour les Etats-Unis : « <i>treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia</i> ».

Autres indications de l'AMM	BRUKINSA (zanubrutinib) est également indiqué : – « en monothérapie est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) qui ont reçu au moins un traitement antérieur, ou pour le traitement en première intention de patients inéligibles à une chimio immunothérapie¹ ; – en monothérapie est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome de la zone marginale (LZM) ayant reçu au moins un traitement antérieur à base d'anticorps anti-CD20 »
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 26 avril 2023. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne caractérisée par l'accumulation de lymphocytes B d'aspect mature, avec envahissement sanguin et médullaire. Elle est le plus souvent découverte de façon fortuite, en l'absence de tout symptôme clinique, à partir du résultat d'une analyse sanguine retrouvant une hyperlymphocytose.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le retentissement et l'évolution clinique sont hétérogènes : certains patients n'auront pas besoin d'être traités (surveillance) pendant plusieurs années du fait d'une maladie stable, d'autres vont évoluer avec l'apparition de cytopénies ou d'adénopathies nécessitant la mise en place d'un traitement systémique. Cette pathologie se caractérise par des phases de rechutes et de rémission nécessitant plusieurs lignes de traitement.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont les complications infectieuses. Dans de rares cas, la LLC peut se compliquer en syndrome de Richter, qui correspond à une transformation en lymphome de haut grade de malignité.

Épidémiologie

D'après les données du réseau français des registres de cancer (FRANCIM)², l'incidence de la LLC était estimée à 4 674 en France en 2018 ; ce qui représente un peu plus de 1 % de l'ensemble des cancers et 30 % de l'ensemble des leucémies. L'incidence standardisée est restée stable avec une légère diminution sur la période 2010-2018. La LLC est une affection légèrement prédominante chez l'homme (sexe ratio homme/femme de 1,9), avec un âge médian au moment du diagnostic de 71 ans chez l'homme versus 73 ans chez la femme.

¹ La HAS a rendu un avis défavorable au remboursement dans cette indication en date du 30/03/2022.

² Le Guyader-Peyrou S. et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Volume 2 - Hémopathies malignes. Juillet 2019.

2.2 Prise en charge actuelle

Un bilan génétique pré-thérapeutique est une étape essentielle à la prise en charge de cette pathologie, tant pour orienter les choix thérapeutiques que pour la valeur pronostique de certaines mutations³. Par exemple, les anomalies TP53 sont prédictives d'une résistance à la chimiothérapie, et leur acquisition augmente avec l'évolution de la maladie. La dél(17p), recherchée systématiquement, est également de mauvais pronostic. La mutation somatique sur la chaîne lourde des immunoglobulines (IGVH) est plutôt de bon pronostic, et est un marqueur prédictif d'une bonne réponse à la chimiothérapie.

2.2.1 LLC non précédemment traitée

Selon les recommandations de l'ESMO 2021⁴, du groupe français FILO 2021⁵ (actualisation en 2023 des algorithmes de prise en charge⁶), et selon celles américaines du NCCN 2023⁷, les indications thérapeutiques sont définies en fonction de la présence de symptômes et de l'évolutivité de la maladie (selon les classifications existantes de Binet et Rai). En pratique de routine, les patients ayant une maladie asymptomatique à un stade précoce (Rai 0, Binet A) doivent être surveillés sans traitement sauf s'ils ont des signes de progression de la maladie ou des symptômes liés à la maladie⁸. En cas de retentissement pathologique ou de complication de la maladie, et notamment de syndrome tumoral et/ou de cytopénies, un traitement est nécessaire.

Chez les malades nécessitant un **traitement de 1^{ère} ligne**, le choix de celui-ci dépend de plusieurs paramètres : l'âge, l'état général du patient, la présence ou non de comorbidités et le statut cytogénétique (présence de la del(17p) et/ou de la mutation de TP53, statut mutationnel IGVH) :

En présence d'une mutation TP53 et/ou d'une del(17p),

- ➔ **IMBRUVICA (ibrutinib)** en monothérapie est actuellement le traitement de référence ;
- ➔ **CALQUENCE (acalabrutinib)** en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab est une option thérapeutique

En l'absence de mutation TP53 et de del(17p) :

- **Chez les patients sans comorbidités significatives**, la Commission de Transparence a estimé que la stratégie thérapeutique devait être adaptée selon le statut mutationnel IGVH du patient⁹.
- ➔ Chez les patients ayant un statut IGVH muté, le choix est discutable entre l'immunochimiothérapie par rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole FCR) et la thérapie ciblée avec l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab.
- ➔ En cas de statut IGVH non-muté (actuellement reconnu comme facteur de mauvaise réponse à l'immunochimiothérapie), l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab est le traitement de première intention.

³ Baran-Marszak F. Bilan préthérapeutique de la leucémie lymphoïde chronique : quel bilan génétique et pourquoi ? . Hématologie vol26, supp3. Septembre 2020.

⁴ B. Eichhorst et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Jan;32(1):23-33

⁵ Quinquenel A, Aurrant-Schleinitz T, Clavert A et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). Novembre 2021

⁶ Aurrant T. et al. Recommandations de prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique – actualisation des algorithmes de traitement. Disponible sur <https://www.filo-leucemie.org/upload/files/texte%20algorithmes%20mars%202023%20def.pdf>

⁷ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma V2.2023 25/01/2023.

⁸ Une maladie active est caractérisée par au moins l'un des signes suivants une atteinte médullaire (anémie, thrombocytopénie), splénomégalie massive, ganglions volumineux, anémie ou thrombocytopénie auto-immunes, progression de la lymphocytose ou signes généraux.

⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à IMBRUVICA en date du 03 février 2021.

A noter qu'en France, IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie ne dispose actuellement pas d'indication remboursée pour le traitement de 1ère ligne des patients éligibles au protocole FCR et ne présentant pas de mutation TP53 et de del(17p). En revanche, la Commission a rendu un avis favorable au remboursement pour l'association ibrutinib-vénétoclax chez les patients ne présentant pas de délétion 17p et/ou une mutation TP53, et inéligibles à un traitement par fludarabine à pleine dose¹⁰.

- **Chez les patients âgés et/ou ayant des comorbidités** les rendant inéligibles au protocole standard FCR à « pleine dose » les options sont :
 - ➔ Les associations anticorps monoclonal anti-CD20 et chimiothérapie : GAZYVARO (obinutuzumab) + chlorambucil (protocole G-Clb), MABTHERA (rituximab) + bendamustine (BR) ;
 - ➔ Les thérapies ciblées : VENCLYXTO (vénétoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) (G-VEN), l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + VENCLYXTO (vénétoclax), IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie, CALQUENCE (acalabrutinib) +/- GAZYVARO (obinutuzumab) ;

2.2.2 LLC à partir de la 2^{ème} ligne de traitement

Une grande majorité des patients rechuteront ou seront réfractaires au traitement de 1ère ligne¹¹. La mise en place d'un traitement de 2ème et plus se fondent sur les mêmes critères que ceux utilisés en 1ère ligne de traitement.

Le choix du traitement dépendra de l'existence ou non de la del(17p) ou la mutation TP53, l'état général du patient, la nature du traitement antérieur, et la durée de la dernière réponse.

D'après les recommandations européennes de l'ESMO (2021⁴), du groupe français FILO (2021⁵ ; 2023⁶) et américaines du NCCN (2023⁷), **les traitements de deuxième ligne et plus peuvent être, selon les antécédents médicaux et l'état général du patient :**

- ibrutinib (IMBRUVICA)
- acalabrutinib (CALQUENCE)
- idelalisib (ZYDELIG) + rituximab
- vénétoclax (VENCLYXTO) + rituximab
- vénétoclax (VENCLYXTO) en monothérapie

➔ Traitements médicamenteux

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le traitement de la LLC à partir de la 2^{ème} ligne de traitement

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Immunothérapies anti CD20				
MABTHERA (rituximab) Roche et biosimilaires	En association à une chimiothérapie , traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaires	18/07/2012	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique

Inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B

¹⁰ HAS. Avis de la Commission de Transparence du 22 mars 2023 concernant la spécialité IMBRUVICA (ibrutinib), en association au vénétoclax.

¹¹ HAS. Avis de la Commission de Transparence du 17 juin 2015 concernant la spécialité IMBRUVICA (ibrutinib).

IMBRUVICA (ibrutinib) Janssen-Cilag	En monothérapie , traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur	17/06/2015	Important	ASMR III dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur
CALQUENCE (acalabrutinib) AstraZeneca	En monothérapie , traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur	15/12/2021	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique incluant l'ibrutinib, chez les patients atteints d'une LLC, ayant reçu au moins un traitement antérieur (quel que soit le statut mutationnel)
Inhibiteur du PI3K				
ZYDELIG (Idelalisib) Gilead Sciences	Traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) en association au rituximab ayant reçu au moins un traitement antérieur	17/06/2015	Important	ASMR III dans la stratégie de prise en charge
Inhibiteur du BCL-2				
VENCLYXTO (vénétoclax) Abbvie	En monothérapie : traitement de la LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B. En monothérapie : le traitement de la LLC en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.	05/07/2017	Important Insuffisant dans le traitement de la LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.	ASMR V dans la stratégie de prise en charge de la LLC en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B et en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.
	En association avec le rituximab pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.	04/09/2019	Important	ASMR IV par rapport à l'association bendamustine + rituximab

➔ Traitements non-médicamenteux

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est une option thérapeutique pouvant être proposée chez les patients éligibles. Compte tenu de la médiane d'âge avancée au diagnostic, elle ne constitue pas un standard de traitement.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de l'accès précoce de BRUKINSA (zanubrutinib) repose sur une étude clinique de phase III, ALPINE, réalisée chez des patients atteints de LLC en rechute/réfractaire.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude ALPINE : LLC en rechute/réfractaire

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, en ouvert, de non-infériorité puis de supériorité dont l'objectif principal était l'évaluation du taux de réponse globale (*ORR : overall response rate*) de zanubrutinib en monothérapie par rapport à l'ibrutinib en monothérapie, chez des patients atteints de LLC ou de SLL en rechute ou réfractaires.

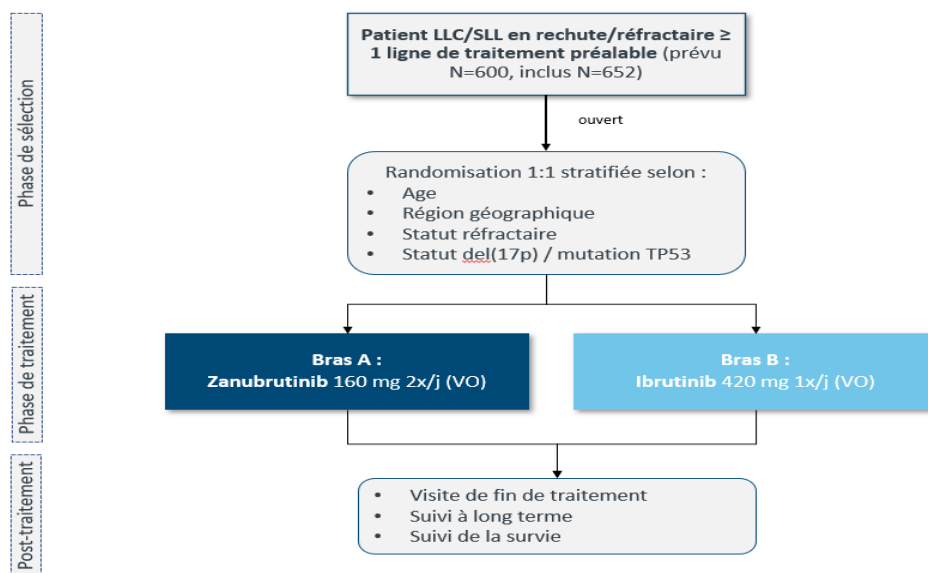


Figure 1 : schéma de l'étude ALPINE

Les patients devaient être en rechute¹² ou réfractaire¹³ à au moins une ligne de traitement systémique antérieur (délai minimal de 14 jours entre la dernière dose de traitement et la randomisation), et naïfs de traitement par inhibiteur de BTK.

Les patients ne pouvaient pas être inclus en cas de maladie cardiovasculaire cliniquement active¹⁴ notamment.

¹² La rechute a été définie comme une maladie qui a progressé plus de 6 mois après le dernier traitement.

¹³ La maladie réfractaire a été définie comme l'absence de réponse objective ou la progression de la maladie dans les 6 mois suivant le dernier traitement.

¹⁴ Angor instable dans les 3 derniers mois, infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois, insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV, intervalle QTc >480 msec, antécédent d'arythmie cliniquement significative, antécédent de bloc cardiaque de deuxième ou de troisième degré de type Mobitz II sans stimulateur cardiaque permanent, ou hypertension artérielle non contrôlée

Après une période de sélection de 24 mois, les patients recevaient zanubrutinib ou ibrutinib jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Une période de suivi était ensuite prévue jusqu'à la fin de l'étude ou le décès du patient.

La randomisation était stratifiée selon l'âge (< 65 vs ≥ 65 ans), la région géographique (Chine vs non-Chine), le statut réfractaire (oui vs non) et le statut génétique délétion 17p/mutation TP53 (présence vs. absence).

Le premier patient a été randomisé le 01/11/2018. L'analyse finale de la survie sans progression a été réalisée au 08/08/2022.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1;1) pour recevoir :

- **Groupe zanubrutinib** : 160mg deux fois par jour, par voie orale, jusqu'à progression de la maladie ou survenue de toxicité inacceptable
- **Groupe ibrutinib** : 420mg une fois par jour, par voie orale, jusqu'à progression de la maladie ou survenue de toxicité inacceptable

Des modifications posologiques étaient prévues en cas de survenue de toxicité (identiques à celles présentées dans le RCP).

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal a été le taux de réponse globale (ORR : overall response rate) évalué par l'investigateur, et défini comme la proportion de patients avec une réponse partielle ou plus (réponse complète, réponse complète avec récupération incomplète de la moelle osseuse, réponse partielle ou réponse partielle nodulaire)¹⁵.

Le plan statistique de l'étude prévoyait plusieurs analyses intermédiaires et finales pour le critère principal de ORR (cf schéma ci-dessous).

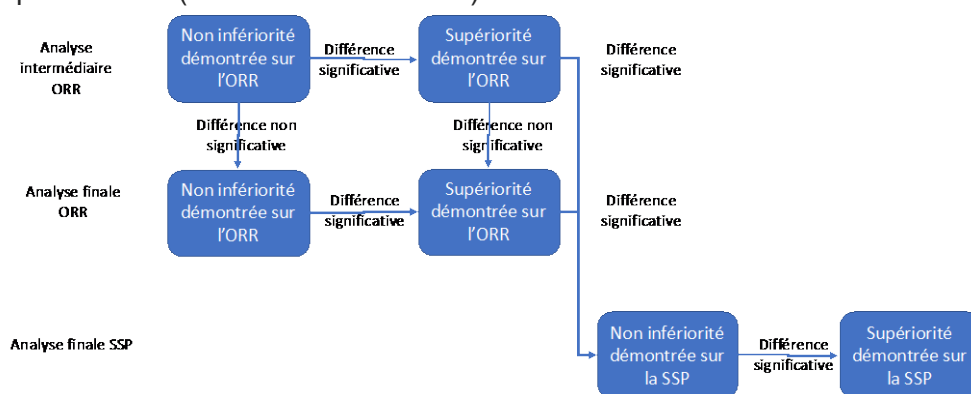


Figure 2 : schéma de la séquence des tests statistiques pour les critères ORR et SSP - Etude ALPINE

La non-infériorité puis la supériorité étaient testées selon les règles suivantes (analyse intermédiaire prévue après la randomisation de 415 patients ; cut-off du 31/12/2020) :

- Non-infériorité : la limite inférieure de l'intervalle de confiance du ratio $ORR_{(zanubrutinib)} / ORR_{(ibrutinib)}$ devait être supérieure à 0,8558 ; le seuil du p unilatéral doit être inférieur à 0,005 ;
- Supériorité : testée uniquement si la non-infériorité est d'abord démontrée. Le seuil du p bilatéral devait être inférieur à 0,005 ;

¹⁵ Selon les directives iwCLL 2008 "modifiées" (Hallek et al. 2008) avec ajout de la lymphocytose liée au traitement (Cheson et al. 2012) pour les patients atteints de LLC. Les critères sont la lymphadénopathie, l'hépatomégalie, la splénomégalie, la lymphocytose, les niveaux sanguins des plaquettes, hémoglobine et polynucléaires neutrophiles.

Si la non-infériorité était démontrée à ce stade, l'analyse intermédiaire du ORR devient l'analyse finale du ORR.

Dans le cas où la non-infériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib ne serait pas démontrée sur le ORR dans l'analyse intermédiaire, elle serait de nouveauté testée lors de l'analyse finale prévue après la randomisation des 652 patients de l'étude (cut-off du 01/12/2021). La limite inférieure de l'intervalle de confiance du ratio $ORR_{(zanubrutinib)} / ORR_{(ibrutinib)}$ devait toujours être supérieure à 0,8558 et le seuil du p unilatéral devait être inférieur à 0,0235.

La **survie sans progression (SSP)** définie par la durée entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie ou du décès, quelle qu'en soit la cause, et déterminée par l'investigateur a été analysée de façon hiérarchique par rapport au ORR.

Une seule analyse était prévue au protocole, après l'observation de 205 événements. Elle a été réalisée lors du cut-off du 08/08/2022.

Une censure était appliquée lorsqu'il n'y avait pas d'évaluation à la visite d'inclusion (censure à la date de randomisation), progression de la maladie ou décès après plus de 6 mois depuis la dernière évaluation de la maladie (censure à la date de la dernière évaluation), patient vivant sans documentation sur une progression de la maladie (censure à la date de la dernière évaluation).

La non-infériorité puis la supériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib sur le critère de SSP étaient testées selon les règles suivantes (cut-off du 08/08/2022) :

- Non-infériorité : la limite inférieure de l'intervalle de confiance du ratio $SSP_{(zanubrutinib)} / SSP_{(ibrutinib)}$ devait être supérieure à 1,3319 ; le seuil du p unilatéral doit être inférieur à 0,02498 ;
- Supériorité : testée uniquement si la non-infériorité était d'abord démontrée. Le seuil du p bilatéral devait être inférieur à 0,02498.

L'incidence des fibrillations / flutters auriculaires (FA) survenant au cours du traitement a également été analysée de façon hiérarchisée par rapport à l'analyse du ORR. Deux analyses étaient prévues, au même moment que les analyses intermédiaires et finales prévues pour le ORR (cut-off 31/12/2020 et 01/12/2021), selon les mêmes seuils que le ORR (cf. paragraphe sur la tolérance 3.3.2).

La population d'analyse est la **population en intention de traiter (ITT)** composée de tous les patients randomisés.

Des analyses de sensibilité sur l'ORR et la SSP ont également été réalisées dans la population *per protocol (PP)*, définie comme l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement et n'ayant pas de déviation au protocole.

D'autres critères de jugement (taux de réponse globale évaluée par le comité de relecture indépendant (CRI), la durée de réponse, la survie globale, la qualité de vie, ...) sont considérés comme exploratoires et ne seront par conséquent pas décrits dans cet avis.

Il est à noter un amendement au protocole réalisé le 31/01/2020, après l'inclusion d'environ 435 patients, dont les principales modifications étaient :

- le fait que l'ORR et la SSP seraient évalués par l'investigateur, qui est en ouvert, et non par un comité de relecture indépendant (CRI).
- Changement de la taille et de la durée de l'essai (de 400 à 600 patients ; 51 mois au lieu de 60 mois) ;

- Changement des hypothèses de taux de réponse globale : 72% pour zanubrutinib au lieu de 70%, et 70% au lieu de 60% pour ibrutinib ;
- Suppression des analyses intermédiaires de la SSP prévues en même temps que les analyses de l'ORR ; une seule analyse finale de la SSP sera réalisée après la survenue de 205 événements.

Population de l'étude

Les patients adultes inclus avaient tous une LLC (ou lymphome à petits lymphocytes) avaient reçu au moins une ligne de traitement antérieur.

Un total de 652 patients a été randomisé avec :

- 327 patients dans le groupe zanubrutinib ;
- 325 patients dans le groupe ibrutinib.

La population PP était composée de 647 patients (323 dans le groupe zanubrutinib et 324 dans le groupe ibrutinib), soit 99,2% de l'effectif total.

Il est à noter que 4 patients n'ont finalement pas été traités, 3 dans le groupe zanubrutinib (n=2 retraits de consentement, 1 cas d'événement indésirable) et 1 dans le groupe ibrutinib (choix de l'investigateur).

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Principales caractéristiques des patients dans l'étude ALPINE (population ITT)

	Zanubrutinib (N=327)	Ibrutinib (N=325)	Total (N=652)
Sexe, n (%)			
Homme	213 (65,1)	232 (71,4)	445 (68,3)
Femme	114 (34,9)	93 (28,6)	207 (31,7)
Age, années			
Moyenne (ET)	66,7 (10,18)	67,1 (9,18)	66,9 (9,69)
Médiane (Min; Max)	67,0 (35 ; 90)	68,0 (35 ; 89)	67,0 (35 ; 90)
Groupe d'âge, n (%)			
< 65 ans	126 (38,5)	125 (38,5)	251 (38,5)
65-75 ans	127 (38,9)	131 (40,3)	258 (39,6)
≥ 75 ans	74 (22,6)	69 (21,2)	143 (21,9)
Type de cancer			
LLC	314 (96,0)	309 (95,1)	623 (95,3)
SLL	13 (4,0)	16 (4,9)	29 (4,4)
Délais entre le diagnostic de LLC/SLL à la randomisation, mois			
Moyenne (ET)	90,0 (55,07)	93,7 (60,17)	91,8 (57,66)
Médiane (Min ; Max)	83,5 (1 ; 346)	82,0 (1 ; 326)	82,5 (1 ; 346)
Classification de Binet à l'inclusion (LLC)*			
	N=314	N=309	N=623
A	33 (10,1)	34 (10,5)	67 (10,3)

B	148 (45,3)	154 (47,4)	302 (46,3)
C	133 (40,7)	120 (36,9)	253 (38,8)
Envahissement de la moelle osseuse			
≥ 30%	281 (85,9)	291 (89,5)	572 (87,7)
Information manquante	15 (4,6)	14 (4,3)	29 (4,4)
Présence d'une cytopénie**			
Oui	172 (52,6)	170 (52,3)	342 (52,5)
Délétion 17p			
Oui	45 (13,8)	50 (15,4)	95 (14,6)
Mutation TP53*			
Muté	50 (15,3)	45 (13,8)	95 (14,6)
Délétion 17p et/ou mutation TP53*			
Présent	75 (22,9)	75 (23,1)	150 (23,0)
Délétion 11q*			
Oui	91 (27,8)	88 (27,1)	179 (27,5)
Statut IGVH			
Non muté	239 (73,1)	239 (73,6)	478 (73,3)
Information manquante	9 (2,8)	16 (4,9)	25 (3,8)
Nombre de lignes de traitement antérieures			
1	192 (58,7)	186 (57,2)	378 (57,9)
2	86 (26,3)	71 (21,8)	157 (24,1)
3	25 (7,6)	38 (11,9)	63 (9,7)
≥ 4	24 (7,3)	30 (9,2)	54 (8,3)
Statut réfractaire de la maladie lors de la randomisation			
Oui	91 (27,8)	93 (28,6)	184 (28,2)
Nature des traitements antérieurs			
Anticorps anti-CD20	274 (83,8)	269 (82,8)	543 (83,3)
Alkylants (autre que bendamustine)	274 (83,8)	258 (79,4)	532 (81,6)
Immuno-chimiothérapie	260 (79,5)	247 (76,0)	507 (77,8)
Analogue purine	178 (54,4)	169 (52,0)	347 (53,2)
Bendamustine	84 (25,7)	94 (28,9)	178 (27,3)
Inhibiteur PI3K	11 (3,4)	19 (5,8)	30 (4,6)
Inhibiteur BCL-2	7 (2,1)	8 (2,5)	15 (2,3)
Immunomodulateur	6 (1,8)	1 (0,3)	7 (1,1)
Alemtuzumab	2 (0,6)	1 (0,3)	3 (0,5)

* Une donnée manquante pour le statut del(11q), pour la mutation TP53 et pour la classification de Binet.

** définie par une hémoglobine ≤ 110g/L ou un taux de plaquettes ≤ 100 G/L ou un nombre de neutrophiles ≤ 1,5G/L.

Les principales caractéristiques des patients étaient similaires entre les deux groupes : l'âge médian des patients est de 67 et 68 ans respectivement dans les groupes zanubrutinib et ibrutinib, et plus des deux

tiers étaient des hommes. Le délai moyen entre le diagnostic initial et la randomisation était de 7 ans environ, environ 5% des patients avaient un lymphome à petits lymphocytes, et la grande majorité des patients avaient une maladie à un stade B ou C selon la classification de Binet (89% des patients).

En matière d'antécédent cardiovasculaire, la moitié des patients avait une hypertension (48,6%).

Concernant les caractéristiques de la maladie, la délétion 17p et/ou la mutation TP53, considéré comme de mauvais pronostic était présente chez 23% des patients, et le statut IGVH muté, prédictif d'une bonne réponse à la chimiothérapie, concernait 22,9% des patients au total.

La grande majorité des patients avaient un envahissement médullaire de plus de 30%, et la moitié des patients n'avaient pas de cytopénie (47,5%).

La grande majorité des patients (83,3%) ont reçu un traitement par anticorps anti-CD20 et/ou un protocole d'immunochimiothérapie (77,8%). Il est à noter que 15 patients (2,3%) ont été précédemment exposés au VENCLYXTO (vénétoclax), inhibiteur du BCL-2. Au moment de l'inclusion, 184 patients (28,2%) présentaient une maladie réfractaire.

En date du 08/08/2022, après un suivi médian de 32 mois dans le groupe zanubrutinib et de 27,9 mois dans le ibrutinib, respectivement 238 et 190 patients étaient toujours sous traitement.

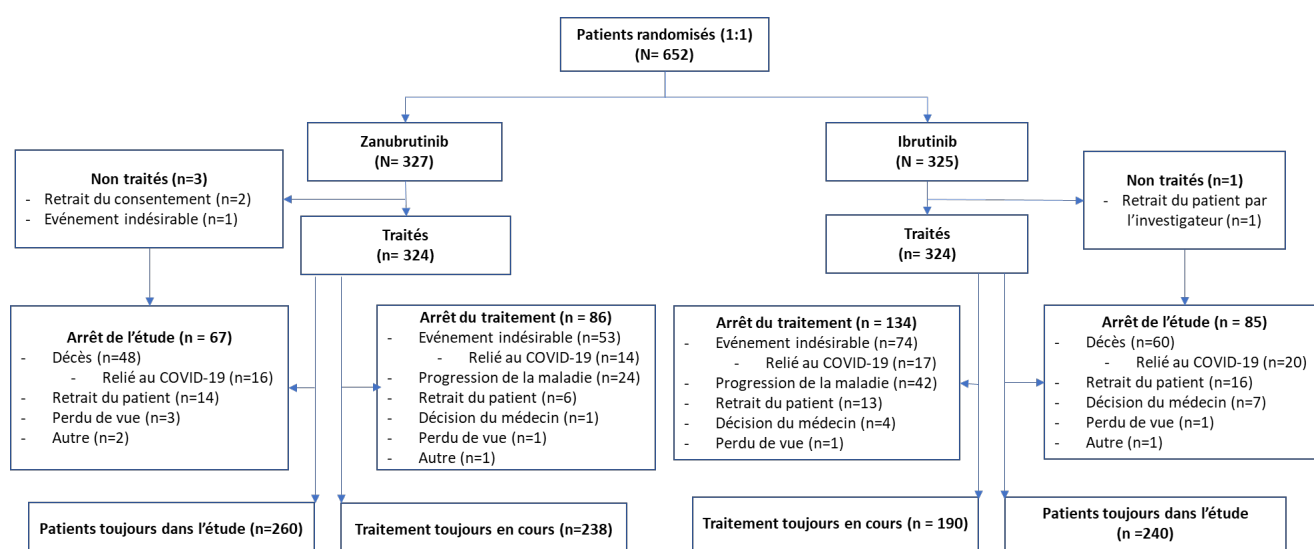


Figure 3 : Disposition des patients (population ITT - cut-off du 08/08/2022) - étude ALPINE

Résultats sur le critère de jugement principal

L'analyse intermédiaire du taux de réponse globale (ORR) a eu lieu un an après le début de la randomisation soit après l'inclusion de 415 patients, avec un cut-off en date du 31/12/2020.

Dans la population ITT, le ORR évalué par l'investigateur était de 79,5% (IC_{95%} [74,7% ; 83,8%]) dans le groupe zanubrutinib *versus* 71,1% (IC_{95%} [65,8% ; 75,9%]) dans le groupe ibrutinib, soit un ratio ORR_(zanubrutinib) / ORR_(ibrutinib) de 1,25 (IC_{95%} [1,10 ; 1,41]). La borne inférieure de l'IC_{95%} a bien été supérieure à la limite pré spécifiée de 0,8558. La non-infériorité a donc été démontrée dans la population ITT.

Dans la population per protocole, le ORR évalué par l'investigateur chez les 415 premiers patients randomisés était de 79,8% (IC_{95%} [73,6% ; 85,1%]) dans le groupe zanubrutinib versus 62,8% (IC_{95%} [55,8% ; 69,4%]) dans le groupe ibrutinib, soit un ratio ORR(zanubrutinib) / ORR(ibrutinib) de 1,26 (IC_{95%} [1,11 ; 1,43]). La borne inférieure de l'IC_{95%} est bien supérieure à la limite pré spécifiée de 0,8558. La non-infériorité est donc démontrée dans la population PP.

La supériorité de zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib a également été démontrée lors de l'analyse intermédiaire sur le critère d'ORR avec une p-value < 0,0001 inférieur au seuil pré-spécifié de 0,005. Cette analyse intermédiaire devient donc l'analyse principale pour le critère d'ORR.

En matière de nature de la réponse, les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Catégorie de réponse (population ITT)	Zanubrutinib (N = 207)	Ibrutinib (N = 208)
Meilleure réponse globale, n (%)		
Réponse complète (RC)	3 (1,4)	3 (1,4)
Réponse complète avec récupération incomplète de la moelle osseuse (RCi)	1 (0,5)	0 (0,0)
Réponse partielle nodulaire (RPn)	1 (0,5)	0 (0,0)
Réponse partielle (RP)	157 (75,8)	127 (61,1)
Réponse partielle avec lymphocytose (RP-L)	21 (10,1)	39 (18,8)
Maladie stable	17 (8,2)	28 (13,5)
Maladie progressive	1 (0,5)	2 (1,0)
Non évaluable	0 (0,0)	0 (0,0)
Abandon avant la première évaluation	6 (2,9)	8 (3,8)
Non évalué	0 (0,0)	1 (0,5)

Il est à noter qu'à la date du 31/12/2020, après un suivi médian de 1 an environ (11,6 mois dans le groupe zanubrutinib et 11,3 mois dans le groupe ibrutinib), 3 patients dans chaque groupe ont eu une réponse complète.

L'ORR a également été analysé par un CRI au cut-off du 31/12/2020. Il s'agit d'une analyse exploratoire qui suggère des résultats similaires (cf. Annexe).

Le laboratoire a fourni des données à plus long terme de l'ORR, dans la population ITT, à la date du 08/08/2022 (inclusion des patients terminée). Il est à noter que 20 patients du groupe zanubrutinib (6,1%) et 13 patients du groupe ibrutinib (4,0%) ont eu une réponse complète, et que respectivement 244 patients (74,6%) et 225 patients (69,2%) ont eu une réponse partielle.

Des analyses exploratoires en sous-groupes ont été réalisées. Elles ne seront pas décrites (forest-plots en annexe).

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

Dans la mesure où une supériorité statistiquement significative du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib a été démontrée sur le critère principal (ORR selon les investigateurs), la séquence hiérarchique prévue au protocole a été appliquée pour tester la survie sans progression (SSP).

L'analyse finale de la SSP a été réalisée en date du 08/08/2022, après la survenue de 205 événements. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : résultats de l'analyse finale du critère secondaire hiérarchisé SSP - Etude ALPINE (cut-off 08/08/2022)

	Groupe zanubrutinib	Groupe ibrutinib
Survie sans progression – Population PP		
	N=323	N=323
Événements, n (%)	86 (26,6)	118 (36,5)
Progression de la maladie	53 (16,4)	78 (24,1)
Décès	33 (10,2)	40 (12,4)
Censuré, n (%)	237 (73,4)	205 (63,5)
HR (IC_{95%})	0,64 (0,48 ; 0,85)	
p unilatéral (non-infériorité)	< 0,0001	
Survie sans progression – Population ITT		
	N=327	N=325
Événements, n (%)	87 (26,6)	118 (36,3)
Progression de la maladie	54 (16,5)	78 (24,0)
Décès	33 (10,1)	40 (12,3)
Censuré, n (%)	240 (69,1)	207 (63,7)
HR (IC_{95%})	0,65 (0,49 ; 0,86)	
p bilatérale (supériorité)	0,0024	

La non-infériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib sur le critère de SSP a été démontrée dans la population en ITT et la population PP (cut-off du 08/08/2022), avec une p-value unilatérale inférieure au seuil pré-spécifié de 0,02498 dans les deux cas.

La supériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib sur le critère de SSP a également été démontrée avec une p-value bilatérale inférieure au seuil pré-spécifié de 0,02498.

A la date du 08/08/2022, la médiane de SSP n'était pas atteinte dans le groupe zanubrutinib (IC_{95%} [34,3 ; NE¹⁶]) et était de 34,2 mois dans le groupe ibrutinib (IC_{95%} [33,3 ; NE¹⁶]).

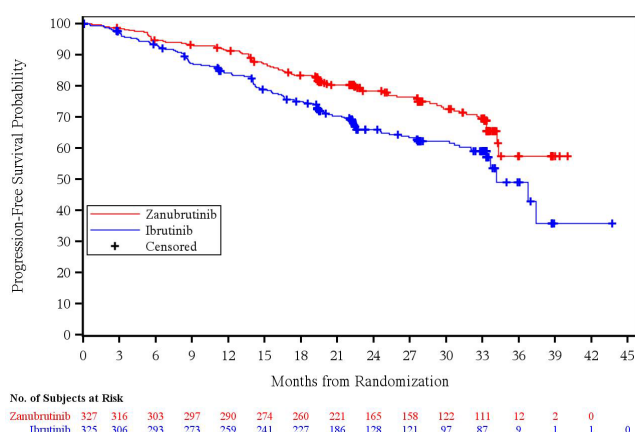


Figure 4: Courbes de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par l'investigateur – population ITT (étude ALPINE – cut-off 08/08/2022).

¹⁶ Non évaluable

Il est à noter que la cause d'événements principale était l'augmentation des adénopathies (n=40/54 dans le groupe zanubrutinib et n=61/78 dans le groupe ibrutinib). La transformation de la maladie a concerné 5 patients dans le groupe zanubrutinib (1,5%) et 4 patients dans le groupe ibrutinib (1,2%).

La SSP a également été analysée par un CRI au cut-off du 08/08/2022. Il s'agit d'une analyse exploratoire qui suggère des résultats similaires (cf. Annexe).

Le laboratoire a également fourni des données sur le traitement anticancéreux ultérieur reçu par les patients de l'étude. Sur les 652 patients de la population ITT, 69 (10,6%) ont reçu un traitement ultérieur au cours du suivi de l'étude, dont 23 ont été traités par vénétoclax.

Tableau 4 - Traitements ultérieurs reçus par les patients de l'étude ALPINE

	Groupe zanubrutinib N=327	Groupe ibrutinib N=325
Nombre de patients traités, n (%)		
Anticorps anti-CD20	9 (2,8)	13 (4,0)
Anti-CD20 associé à une chimiothérapie	6 (1,8)	6 (1,8)
Inhibiteur du BCL-2	6 (1,8)	15 (4,6)
Inhibiteurs BTK	8 (2,4)	15 (4,6)
Ibrutinib	3	7
Acalabrutinib	2	5
Pirtobrutinib	2	0
Nemtabrutinib	1	0
Orelabrutinib	0	1

Résultats sur les critères de jugement secondaire sans gestion du risque alpha

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis. Parmi ces derniers se trouvait la survie globale. A titre informatif, l'analyse exploratoire n'a pas suggéré de différence entre les deux groupes (données immatures).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ALPINE dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : EORTC QLQ-C30 spécifique du cancer, et EQ-5D-5L, échelle générique. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses et du caractère ouvert de l'étude, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ce critère.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Profil de tolérance général du zanubrutinib

➔ Etude ALPINE

A la date du 08/08/2022, la durée d'exposition médiane au traitement a été de 28,4 mois chez les patients du groupe zanubrutinib et de 24,3 mois chez les patients du groupe ibrutinib.

La quasi-totalité des patients (98,6%) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Le tableau ci-dessous présente le résumé des EI apparus pendant le traitement dans la population de tolérance constituée de 648 patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

Tableau 5 - Résumé des EI apparus pendant le traitement - population de tolérance – 08/08/2022 – Etude ALPINE

n (%)	Zanubrutinib (N = 324)	Ibrutinib (N = 324)
Patients avec au moins 1 TEAE	318 (98,1)	321 (99,1)
EI de grades ≥ 3	218 (67,3)	228 (70,4)
EIG	136 (42,0)	162 (50,0)
EI ayant conduit au décès	33 (10,2)	36 (11,1)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	50 (15,4)	72 (22,2)
EI ayant conduit à une modification de la dose	168 (51,9)	192 (59,3)
<i>Entraînant une interruption de la dose</i>	162 (50,0)	184 (56,8)
<i>Réduction de la dose</i>	40 (12,3)	55 (17,0)
EI relié au traitement	243 (75,0)	267 (82,4)
EI de grades ≥ 3 relié au traitement	117 (36,1)	138 (42,6)

Les EI les plus fréquemment rapportés étaient, respectivement dans le groupe zanubrutinib et dans le groupe ibrutinib : la diarrhée (16% *versus* 21,1%), l'infection des voies respiratoires supérieures (21% *versus* 14,2%), la COVID-19 (23,1% *versus* 17,9%), la fibrillation auriculaire (4,6% *versus* 12,3%) et les spasmes musculaires (3,1% *versus* 12,7%).

Des **EI ayant entraîné le décès** ont été rapportés chez 33 patients (10,2%) du groupe zanubrutinib et chez 36 (11,1%) patients du groupe ibrutinib. La majorité des décès étaient dus aux infections (6,8%) dans les deux groupes. Dans le groupe ibrutinib, 6 patients (1,9%) sont décédés en raison d'un EI cardiaque (2 infarctus du myocarde, 2 arrêts cardiaques, 1 insuffisance cardiaque aiguë et 1 cardiomyopathie congestive), tous survenus ≤ 30 jours après la dernière administration du traitement. Aucun des patients du groupe zanubrutinib n'est décédé en raison d'un EI cardiaque.

Les EI d'intérêt particulier sont présentés dans le tableau ci-dessous.

n (%)	Ibrutinib (N = 324)		Zanubrutinib (N = 324)	
	Tout grade	≥ Grade 3	Tout grade	≥ Grade 3
Patients avec ≥ 1 EI d'intérêt particulier	300 (92,6)	184 (56,8)	294 (90,7)	186 (57,4)
Anémie	53 (16,4)	8 (2,5)	50 (15,4)	7 (2,2)
Fibrillation et flutter auriculaire	43 (13,3)	13 (4,0)	17 (5,2)	8 (2,5)
Hémorragie	134 (41,4)	12 (3,7)	137 (42,3)	11 (3,4)
Hémorragie majeure	14 (4,3)	12 (3,7)	12 (3,7)	11 (3,4)
Hypertension artérielle	74 (22,8)	44 (13,6)	76 (23,5)	49 (15,1)
Infections	237 (73,1)	91 (28,1)	231 (71,3)	86 (26,5)
<i>Infections opportunistes</i>	10 (3,1)	5 (1,5)	7 (2,2)	5 (1,5)
Neutropénie	79 (24,4)	59 (18,2)	95 (29,3)	68 (21,0)
Secondes tumeurs malignes primaires	43 (13,3)	17 (5,2)	40 (12,3)	22 (6,8)

Cancers de la peau	28 (8,6)	4 (1,2)	21 (6,5)	7 (2,2)
Thrombocytopénie	50 (15,4)	17 (5,2)	42 (13,0)	11 (3,4)
Syndrome de lyse tumorale	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)

→ Plan de gestion de risques

Le résumé des risques du PGR de BRUKINSA (zanubrutinib) (version 2.0, 06/12/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Hémorragie – Infections (incluant infections des voies respiratoires inférieures et la réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)) – Arythmie cardiaque, principalement fibrillation et flutter
Risques importants potentiels	– Secondes tumeurs malignes primitives (autres que cancer cutané non mélanomateux) – Cancer cutané non mélanomateux secondaire – Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs et inducteurs du CYP3A – Tératogénicité
Informations manquantes	– Tolérance chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère – Tolérance chez les patients avec une insuffisance rénale sévère ou sous dialyse – Tolérance à long terme (> 2 ans)

→ RCP

Les EI décrits dans le RCP ont été signalés dans les études cliniques menées chez 1 550 patients atteints de tumeurs malignes impliquant les lymphocytes B (notamment LLC, macroglobulinémie de Waldenström, lymphome à cellules du manteau, lymphome de la zone marginale, ...).

Les EI considérés comme très fréquents sont les infections (infection des voies aériennes supérieures, pneumonie, infection des voies urinaires), les cytopénie (neutropénie principalement, puis thrombopénie et anémie), les vertiges, les ecchymoses, les hémorragies (notamment hématurie), l'hypertension, les affections gastro-intestinales et la fatigue.

3.3.2 Incidence des fibrillations / flutters auriculaires

L'incidence des fibrillations et flutters auriculaires a été analysée spécifiquement dans l'étude ALPINE. Il s'agissait d'un critère secondaire hiérarchisé ; son analyse a été réalisée car la non-infériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib a été démontrée sur le critère de jugement principal (ORR).

La supériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib sur le critère d'incidence de fibrillations / flutters auriculaires a donc été testée dans la population de tolérance incluse à la date de l'analyse intermédiaire de l'ORR soit le 31/12/2020. La valeur seuil de la p-value unilatéral était pré spécifiée à 0,005 (test du Chi² non stratifié si plus de 5 patients, sinon le test de Fisher était utilisé). Cependant, il est à noter qu'aucun contrôle ni aucune hypothèse sur la différence attendue entre les 2 groupes n'étaient précisés dans le plan statistique rendant la robustesse de l'analyse discutable.

Le protocole de l'étude prévoyait la réalisation d'un ECG lors de la sélection, puis tous les 28 jours pendant 3 mois, puis tous les 3 mois. Plus précisément :

- Pour les patients du groupe zanubrutinib : un ECG était réalisé avant la dose (dans les 30 minutes avant) et 2h environ après la dose à J1 puis au J1 des 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} « cycle », puis au J1 tous les 3 cycles ;
- Pour les patients du groupe ibrutinib : le rythme était le même que pour le groupe zanubrutinib mais l'ECG était à chaque fois **répété 3 fois**.

Au cut-off du 31/12/2020, le temps moyen d'exposition au traitement était de 15,3 mois pour le groupe zanubrutinib (n=204 patients) et de 13,8 mois pour le groupe ibrutinib (n=207 patients).

Au 31/12/2020, chez les 415 patients déjà randomisés, l'analyse suggère une incidence des fibrillations / flutters auriculaires moindre : 2,5% (n=5) dans le groupe zanubrutinib et 10,1% (n=21) dans le groupe ibrutinib. En l'absence d'hypothèse statistique sur la différence entre les deux groupes, la portée de ces résultats est discutable.

A titre informatif, à la date du cut-off du 08/08/2022 soit après un temps moyen d'exposition au traitement de 10-11 mois selon le groupe de traitement, l'incidence des fibrillations / flutters auriculaires et les conséquences sur le traitement en cours sont présentés dans le tableau ci-dessous.

n (%)	Zanubrutinib (N = 324)	Ibrutinib (N = 324)
Fibrillations / flutters auriculaires (tout grade)	17 (5,2)	43 (13,3)
<i>Fibrillation auriculaire</i>	15 (4,6)	40 (12,3)
<i>Flutter auriculaire</i>	2 (0,6)	3 (0,9)
Fibrillations / flutters auriculaires (grade 3)	8 (2,5)	13 (4,0)
<i>Fibrillation auriculaire</i>	6 (1,9)	12 (3,7)
<i>Flutter auriculaire</i>	2 (0,6)	1 (0,3)
Fibrillations / flutters auriculaires entraînant l'arrêt du traitement	0 (0,0)	5 (1,5)
Fibrillations / flutters auriculaires entraînant une modification posologique du traitement	5 (1,5)	17 (5,2)
Fibrillations / flutters auriculaires entraînant une interruption temporaire posologique du traitement	4 (1,2)	17 (5,2)

3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

BRUKINSA (zanubrutinib) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin concernée au regard des médicaments déjà disponibles notamment IMBRUVIA (ibrutinib) et CALQUENCE (acalabrutinib).

3.5 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée

Sans objet

➔ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le traitement du lymphome folliculaire (étude MAHOGANY), et dans le lymphome à cellules du manteau (étude MANGROVE).

4. Discussion

La demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité BRUKINSA (zanubrutinib) dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) en rechute et/ou réfractaire, après un traitement par immunochimiothérapie ou après un traitement par iBCL-2, éligibles

à un inhibiteur de la BTK et ne pouvant pas bénéficier d'un traitement par vénétoclax » repose sur les résultats d'une étude de phase 3 comparative en ouvert (ALPINE) versus ibrutinib.

La population d'analyse était constituée de 652 patients atteints d'une LLC (ou d'un lymphome à petits lymphocytes pour 5% d'entre eux) ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieur. Les patients recevaient soit le zanubrutinib en monothérapie, soit l'ibrutinib en monothérapie, jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Les principales caractéristiques des patients sont similaires entre les deux groupes. Le délai moyen entre le diagnostic initial et la randomisation est de 7 ans environ, et la grande majorité des patients ont une maladie à un stade B ou C selon la classification de Binet (89% des patients). Concernant les caractéristiques de la maladie, la délétion 17p et/ou la mutation TP53, considéré comme de mauvais pronostic était présente chez 23% des patients, et le statut IGVH muté, prédictif d'une bonne réponse à la chimiothérapie, concernait 22,9% des patients au total. La grande majorité des patients (83,3%) ont reçu un traitement par anticorps anti-CD20 et/ou un protocole d'immunochimiothérapie (77,8%). Il est à noter que 15 patients (2,3%) ont été précédemment exposés au VENCLYXTO (vénétoclax), inhibiteur du BCL-2. Au moment de l'inclusion, 184 patients (28,2%) présentaient une maladie réfractaire.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse globale (ORR) évalué par l'investigateur. Dans la population *per protocole*, le ORR évalué par l'investigateur chez les 415 premiers patients randomisés était de 79,8% (IC_{95%} [73,6% ; 85,1%]) dans le groupe zanubrutinib versus 62,8% (IC_{95%} [55,8% ; 69,4%]) dans le groupe ibrutinib, soit un ratio ORR_(zanubrutinib) / ORR_(ibrutinib) de 1,26 (IC_{95%} [1,11 ; 1,43]). La borne inférieure de l'IC_{95%} est bien supérieure à la limite pré spécifiée de 0,8558. La non-infériorité est donc démontrée dans la population PP. La supériorité de zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib a également été démontrée lors de l'analyse intermédiaire sur le critère d'ORR avec une p-value < 0,0001 inférieur au seuil pré-spécifié de 0,005.

La survie sans progression (SSP) était un critère secondaire hiérarchisé qui a pu être analysé. La non-infériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib sur le critère de SSP a été démontrée dans la population en ITT et la population PP (cut-off du 08/08/2022) , avec une p-value unilatérale inférieure au seuil pré-spécifié de 0,02498 dans les deux cas. La supériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib sur le critère de SSP a également été démontrée avec une p-value bilatérale inférieure au seuil pré-spécifié de 0,02498. A la date du 08/08/2022, la médiane de SSP n'était pas atteinte dans le groupe zanubrutinib (IC_{95%} [34,3 ; NE]) et était de 34,2 mois dans le groupe ibrutinib (IC_{95%} [33,3 ; NE]).

En matière de tolérance, les EI les plus fréquemment rapportés étaient, respectivement dans le groupe zanubrutinib et dans le groupe ibrutinib : la diarrhée (16% versus 21,1%), l'infection des voies respiratoires supérieures (21% versus 14,2%), la COVID-19 (23,1% versus 17,9%), la fibrillation auriculaire (4,6% versus 12,3%) et les spasmes musculaires (3,1% versus 12,7%).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire en matière de morbidité. L'impact sur la mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de BRULINSA (zanubrutinib) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où l'incidence de la LLC a été estimée à 4 674 cas en France en 2018 (un peu plus de 1 % de l'ensemble des cancers et 30 % de l'ensemble des leucémies), que cette pathologie se caractérise par des phases de rechutes et de rémission nécessitant plusieurs lignes de traitement, et que la maladie a un impact majeur sur la vie sociale, familiale et professionnelle.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où :

- La spécialité CALQUENCE (acalabrutinib), qui est également un inhibiteur du BTK, est actuellement disponible, indiqué et recommandé chez des patients atteints d'une LLC après un traitement antérieur ;
- Il n'est pas possible de privilégier l'usage de BRUKINSA (zanubrutinib) par rapport à CALQUENCE (acalabrutinib) en l'absence de donnée comparative ;

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe un traitement approprié à savoir CALQUENCE (acalabrutinib).

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

BRUKINSA (zanubrutinib) n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents). En effet, si le besoin médical est partiellement couvert et que le médicament dispose d'un plan de développement adapté, BRUKINSA (zanubrutinib) ne constitue pas une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients, dans la mesure où un autre inhibiteur de BTK (CALQUENCE - acalabrutinib) est disponible, qu'il n'est pas possible de privilégier l'usage du zanubrutinib par rapport à l'acalabrutinib en l'absence de donnée comparative et que les résultats cliniques apportés ne permettent pas d'étayer une présomption de bénéfice pour les patients ne pouvant pas bénéficier d'un traitement par vénétoclax.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de BRUKINSA (zanubrutinib) dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) en rechute et/ou réfractaire, après un traitement par immunochimiothérapie ou après un traitement par iBCL-2, éligibles à un inhibiteur de la BTK et ne pouvant pas bénéficier d'un traitement par vénétoclax ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

BRUKINSA, 80 mg, 26 avril 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr